

冠血管拡張剤Nifedipineの副作用と思われる歯肉増殖症の1例

著者	渋谷 芳郎, 岩倉 政城, 島田 義弘, 鈴木 正規, 亀井 達哉
雑誌名	東北大学歯学雑誌
巻	6
号	1
ページ	51-60
発行年	1987-06-01
URL	http://hdl.handle.net/10097/31241

冠血管拡張剤 Nifedipine の副作用と 思われる歯肉増殖症の 1 例

渋谷 芳郎*・岩倉 政城*・島田 義弘*
鈴木 正規**・亀井 達哉**

*東北大学歯学部予防歯科学講座

(主任: 島田義弘教授)

**東北大学歯学部口腔外科学第 1 講座

(昭和 62 年 4 月 30 日受付, 昭和 62 年 5 月 2 日受理)

A case of gingival hyperplasia induced by nifedipine — a coronary arterial vasodilating drug

Yoshiro Shibuya*, Masaki Iwakura*, Yoshihiro Shimada*,
Masanori Suzuki**, Tatsuya Kamei**

*Department of Preventive Dentistry, Tohoku University School of Dentistry, Sendai

(Chief: Prof. Yoshihiro Shimada)

**First Department of Oral Surgery, Tohoku University School of Dentistry, Sendai

内容要旨: 冠血管拡張剤ニフェジピンを服用する患者で, ジフェニルヒダントイン歯肉増殖症に似た歯肉腫大を呈し, 服薬中止後症状が顕著に軽快した症例を経験したので報告する。

患者は 54 歳の男性で, 昭和 61 年 1 月より冷水痛と著明な歯肉の腫大を自覚, 3 月 7 日に咬合痛, 咀嚼困難, 歯肉出血及び歯肉の形態異常を主訴として本院予防歯科に来診した。

患者のニフェジピンの服薬歴は昭和 59 年 5 月に高血圧症の治療を目的として 20 mg/日 1 カ月間投薬を受け, 60 年 3 月から 30 mg/日で再投薬され, 本院受診時までの 12 カ月間服用していた。口腔内所見は全歯肉にわたる著明な腫大と炎症症状を呈し, また歯面は歯垢と歯石の付着のため著しく不潔であり, X 線所見では全顎の歯槽骨に 1/3 から 2/3 の吸収が認められた。

予防歯科診療室で歯石除去処置と刷掃指導を 2 カ月間続けたところ, 炎症症状は緩解したが歯肉腫大は縮小しなかったため, ニフェジピンの副作用を疑い, その服薬を中止させた。

その結果 12 カ月後には主訴であった症状は著しく軽快し, 更にその 2 カ月後には歯肉腫大がほとんど消失した。

生検した歯肉の病理組織学的所見は, 結合組織が増殖し, 毛細血管の拡張と円形細胞浸潤が見られ, 上皮脚が結合組織内に深く侵入していた。

本症例の経過から見て, 本例はニフェジピン内服の副作用による歯肉増殖症であろうと考えた。

緒 言

薬物の副作用による歯肉増殖症については、1939年にKimball¹⁾が抗てんかん薬Diphenyl hydantoinの長期服用者に発症することを初めて報告した。以来これについてGlickman²⁾、石川³⁾他多数による臨床的・基礎的研究が行われ、ジフェニルヒダントイン歯肉増殖症（いわゆるダイランチン歯肉増殖症）として病名が確立している。

最近Ramonら⁴⁾は冠血管拡張剤ニフェジピンを服用した患者において、ジフェニルヒダントイン歯肉増殖症の臨床的・病理組織学的所見と類似した歯肉増殖の5例を観察し、これらがニフェジピンの長期服用の結果生じた副作用ではないかと示唆した。

今回我々は東北大学歯学部附属病院予防歯科外来において、Ramonらの報告した症例と類似した服薬歴と歯肉腫大を呈する患者で、その症状がニフェジピンの服用中止によって急速に軽快したことから、本症例の臨床経過と各種臨床検査成績及び病理組織学的所見について報告する。

症 例

患者：M.S. 54歳，男性，会社員

本院初診：昭和61年3月5日

予防歯科初診：同年3月7日

主訴：咬合痛，咀嚼困難，歯肉出血，歯肉腫大による形態異常

既往歴：全身既往歴としては昭和57年5月から7月まで慢性肝炎，糖尿病並びに高血圧症と診断されて仙台市内の総合病院内科に入院した。更に59年5月から7月までは変形性脊椎症のために同病院整形外科に入院した。その後も肝硬変，冠不全と追加診断され，内科での通院治療を継続中である。なお糖尿病と血圧は薬物療法によって現在良好なコントロール下にある。

現病歴：昭和59年頃から軽度の歯肉腫脹に気づいていたが，61年1月に風邪をひいた時から冷水痛と著明な歯肉の腫大を自覚，また病院待合室で隣に座った人から著しい口臭と歯肉が驚くほど腫れていることを指摘され本院を訪れた。

服薬歴(図1)：患者は昭和57年の内科入院以来，現在まで上記病院内科に継続して通院していたことから，担当医に対する服薬歴についての問い合わせによって4年間の服薬調査が可能であった。最も古い投薬は利尿降圧剤スピロノラクトン75mg/日と糖尿病剤トリブタミド250mg/日であり，これらは57年5月から服用していた。更に58年2月からは血圧降下剤のメチルドパ750mg/日と塩酸ヒドララジン60mg/日，また冠血管拡張剤としてアデノシン増強剤75mg/日を追加服用するようになった。59年5月には女性化乳房が出現した。これは肝硬変による代謝障害でも，あるいはスピロノラクトン内服の副作用でも発現することが

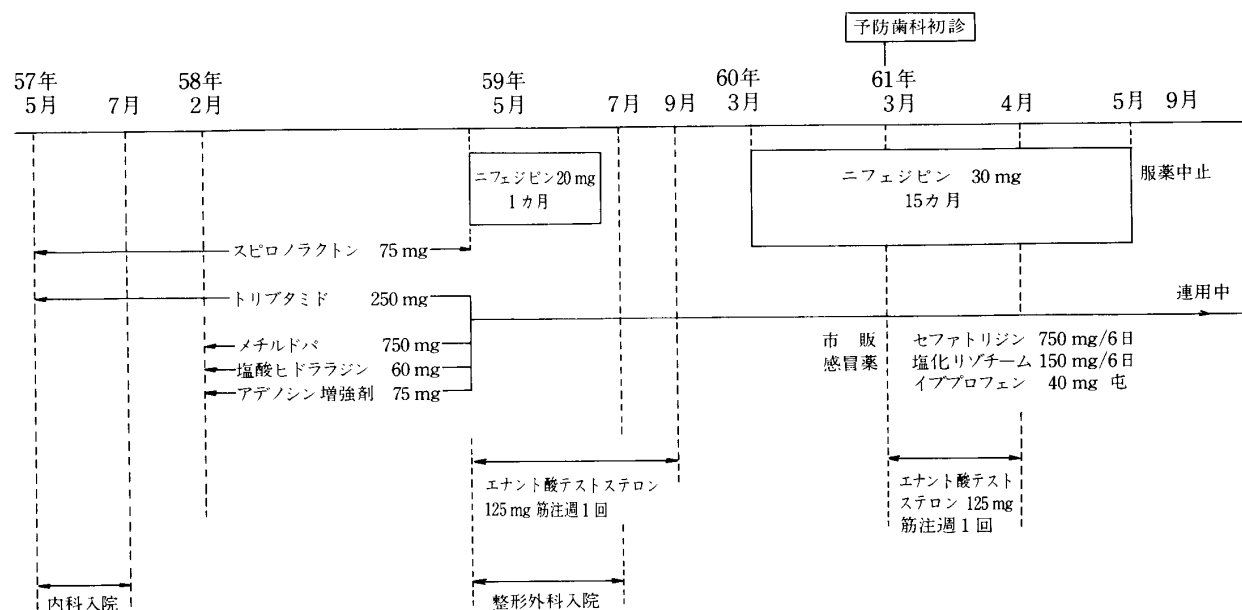


図1 服薬歴

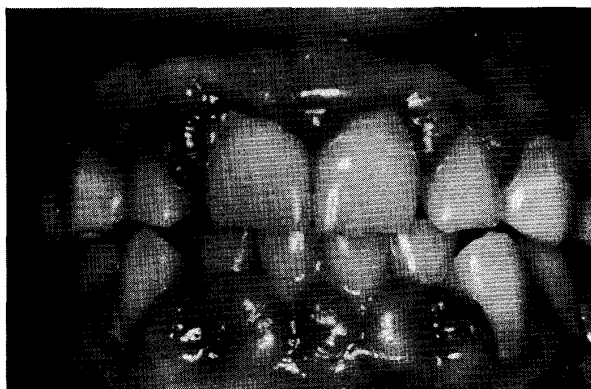


図2 初診時の歯肉状態（前歯部）



図3 初診時の歯肉状態（上顎）

知られており、そのためスピロラク톤は投薬を中止された。代って冠血管拡張剤ニフェジピン 20 mg/日 が投与されたが1カ月の服用後中止された。なお女性化乳房に対する処置としては男性ホルモン剤エナント酸テストステロンが5月から9月まで1週間隔で筋注された。ニフェジピン（製剤商品名アダラート®、バイエル）は60年3月から1日量を30 mgとして投与が再開され、以来12カ月間に5種の薬剤を継続服用した状態で本院を受診した。

現症：体格中等度（身長 167 cm，体重 70 kg）全身倦怠感があり，腋窩温 38.0℃，血圧は最大血圧 120，最小血圧 70 であった。

全身所見：顔貌は表情に乏しく，やや非対称であるが，下顔面の腫脹はなかった。リンパ節は左側顎下部に小豆大1個，頤下部に米粒大2個が触知され，可動性で圧痛はなかった。軽度の開口障害が認められ，最大3横指の開口度であった。

口腔内所見：現在歯は上下顎の第3大臼歯を除く28本で，このうち下顎右側第1大臼歯が修復処置を受けている他はすべて健全歯であった。歯肉は腫大し，ポケット形成と排膿がみられ，一部の歯肉から自然出血があった。歯肉腫大の特徴は，比較的硬固で著明な乳頭部の増殖塊として認められた（図2，3）。なお口腔粘膜には特に異常な所見は認められなかった。ポケットの深さは5～7 mm であり，歯肉腫大による仮性ポケットに加えて真性ポケットも存在していた。

口腔内は全般に著しく不潔であり Debris Index が 5.3，Calculus Index は 6.0 と高い値を示し，このため患者から約 50 cm の距離で非常に強い口臭を感知できた。その他 Russell の PI では 6.0 の値を得たが，歯牙動揺度は前歯では m_1 ，臼歯では生理的動揺の範囲内であった。

X線所見（図4）：オルソパントモグラフでは全顎にわたって歯槽骨の水平性吸収が歯根長の1/3から2/3に及んでおり，一部では垂直性の吸収も認められた。

臨床検査成績：表1に示す通りである。尿検査では蛋白（++），ケトン体（+），尿中細菌（+），肝機能検査では GPT が 46 K.U. とやや高く， γ -GTP は 331 mU/ml と正常値を大きく上回る成績であった。

治療と経過（図5）：患者は本院初診日（昭和61年3月5日）に口腔外科外来において，抗生物質セファトリジン 750 mg/日，塩化リゾチム 150 mg/日を各々6日分及び屯服として解熱鎮痛剤イブプロフェン 40 mg の投与を受けた後，予防歯科外来に紹介された。予防歯科での処置は当科初診日（3月7日）から超音波並びに手用スケーラーによって縁上歯石の除去を開始し，同時に比較的刷毛の柔かい歯ブラシ（G-C プロスペック S）による刷掃を指導した。この後2カ月間に6回の scaling 処置を繰り返し，無麻酔下で可及的深部の縁下歯石まで除去することに努めた。

こうして5月7日に歯肉の増殖状態の再診査を行った。この日の臨床所見は図6，7にみられるように自然出血が消失し急性症状は緩解したが，依然として硬固

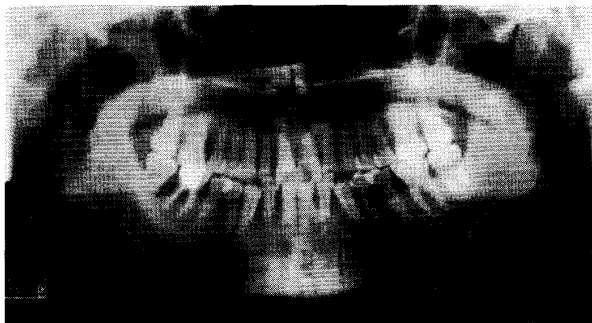


図4 初診時のオルソパントモグラフ

表1 臨床検査成績

〈血液検査〉		LDH	442	W.U.
赤血球数	373 ×10 ⁴ /ml	ALP	8.7	K.A.U.
血色素量	13.6 g/dl	TTT	0.9	K.U.
ヘマトクリット	37.5 %	ZTT	11.2	K.U.
白血球数	71 ×10 ² /ml	総ビリルビン	0.5	mg/dl
血小板数	22.5 ×10 ⁴ /ml	γ-GTP	331	mV/ml(正常値0-60)
〈尿検査〉		〈腎機能検査〉		
比重	1.020	総コレステロール	92	mg/dl
pH	7	尿素窒素	13.7	mg/dl
蛋白	(++)	クレアチン	0.9	mg/dl
糖	(-)	〈血清タンパク検査〉		
ケトン体	(+)	血清蛋白量	7.2	g/dl
ビリルビン	(-)	AG 比	1.3	
血色素(潜血反応)	(-)	蛋白分画		
尿中細菌検査	(+)	アルブミン	55.6	%
ウロビリノーゲン	(-)	α ₁ -グロブリン	5.9	%
〈肝機能検査〉		α ₂ -グロブリン	12.0	%
GOT	51 K.U.	β-グロブリン	9.4	%
GPT	46 K.U.(正常値 35 以下)	γ-グロブリン	16.9	%

な歯肉腫大が著明であった。

このため本症例は薬物の副作用による歯肉増殖の疑いが極めて強いと考え、厚生省薬務局発行の医薬品副作用情報⁵⁾を検索したところ、ニフェジピンによる歯肉肥厚例が1984年以来 Ramon 他によって7例報告

されていたことから、本症例もニフェジピンの副作用による歯肉増殖ではないかと推定した。

そこで腫大した歯肉の病理学的所見を検索するために、同部下顎前歯唇側歯肉部にエピレナミンを含有しない2%キシロカインによる浸潤麻酔を施し、同部位

予防歯科初診

		3/5	7・14・19	25	4/2	11	5/7
症状	自発痛	(+) (+)		(-)			
	前歯部咀嚼回復の自覚	歯牙漂流のため不可		不可 歯ぐきがやや硬くなったが 臼歯で腫れた感じが残る			
処置	刷掃指導	軟毛ブラシ		歯垢顕示薬処方		初期治療終了	再診査
	Scaling	全顎縁上歯石		下顎前歯 歯石	下顎臼歯 歯石	上顎歯石	(3 2)部 Biopsy)
	投薬など	セファトリジン 750 mg/6日 塩化リゾチーム 150 mg/6日 イブプロフェン 40 mg 屯		セファトリジン 750 mg/4 日 イブプロフェン 40 mg 屯			

図5 治療と経過

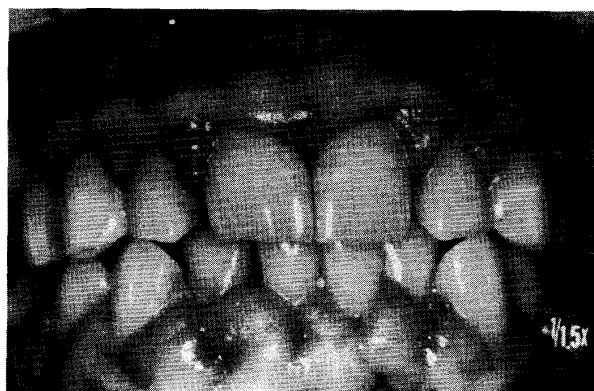


図6 歯口清掃と歯石除去処置を2カ月間行った後の歯肉状態（前歯部）



図7 歯口清掃と歯石除去処置を2カ月間行った後の歯肉状態（上顎）

の乳頭部から辺縁部に及ぶ歯肉増殖塊を試験切除した（図8, 9）。

切除片は10%ホルマリンに固定後、本院臨床検査室に病理組織検査を依頼した。

同時に患者が通院治療を継続している内科主治医と協議の上、血圧降下作用を目的とした4種の薬剤のうちニフェジピンのみの服薬を中止させ、歯肉腫大の変化を追跡することにした。なおニフェジピンに代る降圧剤は新たに投与されず、従来まで投与されていたメチルドパ、塩酸ヒドララジン、アデノシン増強剤の3種の服用が以後も継続された。

こうしてニフェジピンの投与を中止した結果、2週間目には図10, 11に示すように歯肉腫大が縮小に向かい、患者自身も歯ぐきが全体にひきしまってきたと述べるに至った。

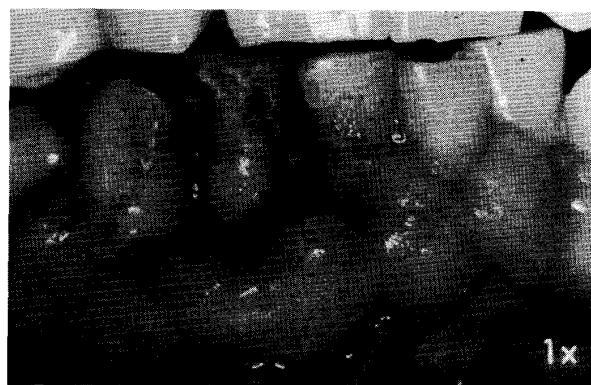


図8 下顎前歯唇側歯肉部の試験切除

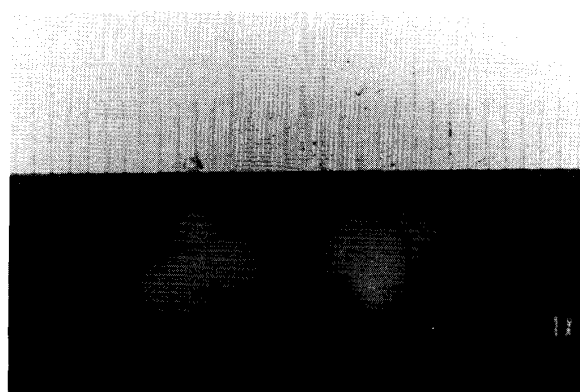


図9 試験切除された歯肉片

5/14	30	6/4・13・20	7/9	9/10
歯ぐきが全体に硬く ひきしまってきた		可，食餌に支障なし 他人から口臭指摘されず 歯肉出血(－)咬合痛(－)		
scaling		歯間ブラシ deep scaling	歯ブラシ交換 (やや硬め)	
ニフェジピン服薬中止 (代用薬処方せず)				

この後も歯口清掃と scaling の処置を2カ月間に6回繰り返して経過を追ったところ、7月9日の時点で患者は初診時の主訴の諸症状のほとんどが消失し、また他人から口臭を指摘されなくなったと述べた。歯肉の腫大は更に改善され、また深部ポケット内の一部歯石を除いてほとんどの歯の付着物が除去され、良好な口腔衛生状態となった。

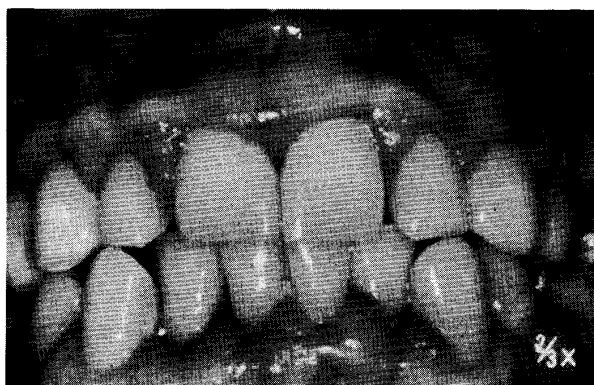


図10 ニフェジピン服用中止後2週間目の歯肉状態（前歯部）



図11 ニフェジピン服用中止後2週間目の歯肉状態（上顎）



図12 ニフェジピン服用中止後4カ月目の歯肉状態（前歯部）



図13 ニフェジピン服用中止後4カ月目の歯肉状態（上顎）

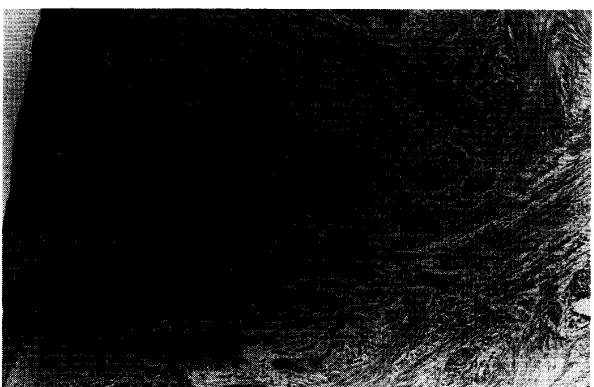


図14 病理組織学的所見（弱拡大）

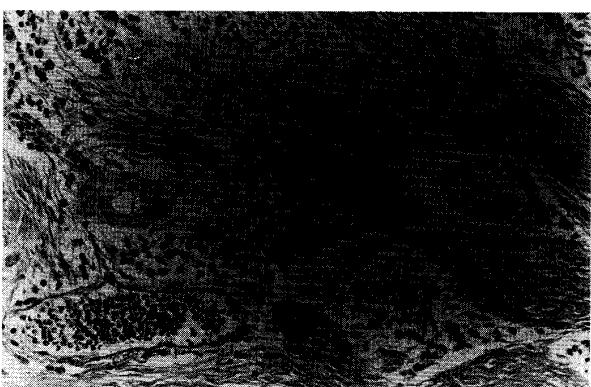


図15 病理組織学的所見（強拡大）

9月10日のrecallの時点では図12, 13に示す通り，上顎右側臼歯部口蓋側を除いて歯肉腫大はほぼ消失したので，現在2カ月ごとにrecallを行って慢性辺縁性歯周炎の治療を継続している。

病理組織学的所見：本学口腔病理学教室の診断ではInflammatory fibrous hyperplasiaであった。ヘマト

キシリン－エオジン染色による組織切片の病理組織学的所見（図14, 15）は，固有層にも毛細血管の拡張と円形細胞の浸潤を伴う線維性結合組織増殖があり，また上皮では棘細胞症がみられ，上皮脚が増殖した結合組織内に深く侵入した所見であった。

表2 ニフェジピン由来と思われる歯肉増殖症の報告例

報 告 者	年齢(歳)	性	疾 患	dose (mg/日)	発現までの期間(月)
Ramon ⁴⁾ (1984)	58	男	心筋梗塞	30	4
	51	女	リウマチ性心疾患	60	1
	65	男	心筋梗塞	30	2~3
	69	男	狭心症	60	9
	61	男	高血圧症	60	6
Lederman ¹¹⁾ (1984)	58	女	心筋梗塞・狭心症	90	2
Bencini ¹²⁾ (1985)	36	男	高血圧症	80	7
Rucas ¹³⁾ (1985)	73	男	狭心症	不明	9
Van der Wall ¹⁴⁾ (1985)	32	女	肺高血圧症	100	4
Jones ¹⁵⁾ (1986)	49	男	心筋梗塞・狭心症	不明	不明
Shaftic ¹⁶⁾ (1986)	61	男	高血圧症	30	2
永田 ¹⁷⁾ (1985)	60	男	狭心症	40	5~6
清水 ¹⁸⁾ (1986)	57	男	狭心症	不明	不明
	52	女	高血圧症	不明	不明
	39	男	高血圧症	不明	不明
浅野 ¹⁹⁾ (1986)	66	女	狭心症	不明	10
本症例(1986)	54	男	高血圧症	30	12

考 察

ニフェジピンは1972年にVaterとKronebergら⁶⁾によって開発されたCa²⁺拮抗剤である。これには心筋や血管平滑筋の細胞膜のCa²⁺チャンネルに作用してCa²⁺の流入を阻止することで筋肉の収縮を抑制する作用があるため⁷⁾、当初抗狭心症薬や抗不整脈薬として臨床的应用が始まった。

しかし橋本ら⁸⁾はニフェジピンに高い冠血管拡張作用を認め、またMurakamiら⁹⁾が血圧降下薬としての有用性を示して以来、他のCa²⁺拮抗剤であるベラパミル、ジルチアゼム、ニカルジピンと共に、抗高血圧薬の第1選択薬として使用されることが多くなってきた。

従来報告されていたニフェジピンの副作用は顔面紅潮、熱感、悪心、頭痛、目まい、動悸、倦怠感などが挙げられ¹⁰⁾、他のCa²⁺拮抗剤と共通する症状であるが、これらの副作用は重篤なものではなく、66例中頭痛のため投薬中止した例が1例(1.5%)のみだったという。

歯肉肥厚についての指摘はRamonの5例⁴⁾が最初

であり、その後いくつかのニフェジピン由来を強く疑わせる歯肉増殖の症例報告がなされた^{11~19)}。他の報告者による症例の一覧を表2に掲げたが、これらと本症例を比較すると1日当りの投与量は本症例の30 mgに対して、30 mgから60 mgのdoseが7例、また80 mgから100 mgのdoseが3例であった。例数が少ないが外国症例より国内症例の方が投与量が少ないとの印象を受ける。本症例の場合は抗高血圧薬の処方に際してニフェジピン以外にメチルドパ、塩酸ヒドララジン、アデノシン増強剤を組み合わせる多剤併用療法を採用しているため、相対的にニフェジピンのdoseは小さくなったと思われる。

またニフェジピン服用開始後歯肉腫大発現までの期間は受診までに12カ月を経過していることから、この期間以内に発現したことは明らかであるが、これ以上の正確な推定は困難であった。他の報告例の記載では1~3カ月のものが4例、4~6カ月のものが3例、7カ月以上のものが4例であり、いずれも1年以内の服薬期間で患者は歯肉腫大を自覚して歯科を受診していた。

本症例をジフェニルヒダントイン歯肉増殖症と比較

すると、臨床的には増殖塊が特異的な形態をとり硬度が高いこと、口腔粘膜では異常が認められないこと、口腔衛生状態が不良なほど炎症を伴う腫大が強く現れることが類似していた。また病理組織学的には固有層での線維性増殖と上皮における棘細胞症並びに上皮脚が結合組織内へ侵入している点がジフェニルヒダントイン歯肉増殖症と共通しており、これらは Ramon 他の報告者によっても指摘されていた。

ニフェジピンによる歯肉増殖発現のメカニズムについてはジフェニルヒダントイン歯肉増殖症と同様解明されていないが、ジフェニルヒダントインも脳のシナプス細胞において Ca^{2+} の流入を阻止する薬理作用がある²⁰⁾。従って両者の共通項である Ca^{2+} 拮抗作用について検討する必要があるが、他の Ca^{2+} 拮抗剤のうちベラパミル、ジルチアゼム服用者から歯肉増殖が発現したとの報告はない。なおニカルジピンでは歯肉腫脹をきたしたとの内科医の報告²¹⁾が1件だけあるが詳細は不明である。また Rateitschak-Pluss ら²²⁾は腎移植後に使用する免疫抑制剤 Cyclosporin-A の服用者から高率にジフェニルヒダントイン歯肉増殖症に類似した歯肉増殖が発現し、病理組織学所見もよく類似していることを報告した。しかし Cyclosporin-A には Ca^{2+} 拮抗作用は認められていないため、種々の薬物によってひきおこされる歯肉増殖を Ca^{2+} 拮抗作用で説明することは合理的ではない。

なおこの患者には女性化乳房が発現しており、肝硬変の既往もあり、またアルコール性肝炎に特有の高い γ -GTP の検査成績が得られている。これらのことはいずれも肝におけるエストロジェン分解機能の低下を示唆するものであり、かつ歯肉組織がエストロジェンの Target organ^{23,24)}と考えられていることから、本症例の歯肉腫大にこれらが全身的な因子として関与している可能性も考えられる。

本症例における処置は刷掃指導と歯石除去を反復することに限定し、外科的処置を採用しなかった。この経過中ニフェジピン投与が継続されていた最初の2カ月間は炎症症状のみが緩解し、歯肉腫大の状態には基本的な変化がなかった。服薬中止後は増殖塊が徐々に縮小し、2週間後には患者は退縮を自覚、2カ月後には主訴であった症状のほとんどが消失したと述べ、更に2カ月後には歯肉腫大は上顎右側臼歯部口蓋側を除いて著明に退縮した。処置経過の記載されている他の報告例においてもニフェジピンの服薬を中止すると自然治癒する例^{4,16,19)}はあり、また服薬中止と歯肉切除を

組み合わせた治癒例⁴⁾、服薬を継続したまま切除した治癒例¹⁷⁾がある。

また Lederman¹¹⁾は次の様な例を報告している。それによると、ニフェジピン投与を中止したところ口腔症状の改善をみたが、胸部の痛みのため再投薬した結果再び歯肉増殖が増大した。このためニフェジピンを再度中止した結果、口腔症状の改善をみたため更に右側上下顎の歯肉を切除した。その後は歯肉増殖は再発せず、残りの左側上下顎の歯肉も回復をみたという。もともとニフェジピン服用患者は高血圧症や心疾患を有するので、血管収縮剤添加の局所麻酔剤を多用して手術的侵襲を加えることには慎重であるべきである。本症例や Lederman の報告例では服薬とその結果としての腫大の発現、並びに服薬中止とその結果としての腫大の退縮が明らかに対応した関係にあった。これらのことからニフェジピンによる歯肉増殖の治療には、歯肉切除療法以外にも服薬の中止をさせて歯口清掃処置を行い、もし必要ならば代薬を投与することで腫大の消失を図る療法が推奨できるものと思われた。

結 論

高血圧症の治療を目的として投与されていた冠血管拡張剤ニフェジピン（アダラート®、バイエル）を30 mg/日、12カ月間服用した54歳の男性患者に、ジフェニルヒダントイン歯肉増殖症に類似した重度な歯肉腫大を認めた。

この症例に対して予防歯科外来において刷掃指導と歯石除去処置を2カ月間繰り返したところ、炎症症状は緩解したが歯肉腫大はほとんど変化がみられなかった。そこでニフェジピンの服薬を中止させて、代薬は投与しないまま歯口清掃処置を繰り返したところ、増殖塊は徐々に縮小に向かい、初診より4カ月の時点で患者は主訴であった症状が消失、更に2カ月を経過した時点では一部を除き特異的な歯肉腫大は消失した。現在慢性辺縁性歯周炎の治療のため2カ月に1度の recall を行っているが歯肉腫大の再発はなく予後は良好である。

以上から本症例はニフェジピンの副作用による歯肉増殖であろうと判断した。

文 献

- 1) Kimball, O.P.: The treatment of epilepsy with

- sodium diphenyl hydantoinae. J. Amer. Med. Ass. **112**: 1244-1245, 1939.
- 2) Glickman, I. and Lewitas, M.: Hyperplasia of the gingivae associated with dilantin therapy. J. Am. Dent. Ass. **28**: 199-207, 1941.
 - 3) 石川 純: ジフェニルヒダントイン歯肉増殖症の研究(その1) テンカン患者におけるジフェニルヒダントイン歯肉増殖症の臨床的研究, 日保歯誌 **2**: 147-168, 1959.
 - 4) Ramon, Y., Behar, S., Kishon, Y. and Engerberg, I.S.: Gingival hyperplasia caused by nifedipine: a Preliminary report. Int. J. Cardiol. **5**: 195-204, 1984.
 - 5) 厚生省薬務局, 医薬品副作用情報(No.75) 日本医事新報, **No.3212**: 106-107, 1985.
 - 6) Vater, W., Kroneberg G., Hoffmeister, F., Kaller, H., Meng, K., Oberdorf, A., Puls, W., Schoßmann, K. und Stoepel, K.: Zur Pharmakologie von 4-(2'-Nitrophenyl)-2, 6-dimethyl-1, 4-dihydropyridin-3, 5-dicarbonsäuredimethylester (Nifedipine*, Bay a 1040). Arzneim-Forsch. (Drug Res.) **22**: 1-14, 1972.
 - 7) Fleckenstein, A.: Specific Pharmacology of calcium antagonists in myocardium, Pacemakers and Vascular Smooth muscle. Ann. Rew. Pharmacol. Toxicol. **17**: 149-166, 1977.
 - 8) 橋本虎六, 平 則夫, 佐藤 進, 千葉茂俊, 橋本敬太郎, 遠藤政夫, 国分 勝: 特異な作用を持つ冠状血管拡張剤 nitrophenyl-dimethyl-dihydropyridine-derivative の薬理作用について, 心臓 **3** (11): 1294-1304, 1971.
 - 9) Murakami, M., Murakami, E., Takekoshi, N., Tsuchiya, M., Kin, T., Onoe, N., Takeuchi, N., Funatsu, T., Hara, S., Ishize, S., Mifune, J. and Maeda, M.: Antihypertensive effect of 4-(2'-nitrophenyl)-2, 6-dimethyl-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid dimethylester (Nifedipine, Bay-a 1040), a new coronary dilater. Jpn Heart J. **13**(2): 128-135, 1972.
 - 10) 石井當男: カルシウム拮抗薬, 臨床と研究 **61**: 3462-3466, 1984.
 - 11) Lederman, D., Lymerman, H., Reuben, S. and Freedman, P.D.: Gingival hyperplasia associated with nifedipine therapy. Oral Surg. **57**: 620-622, 1984.
 - 12) Bencini, P.L., Crosti, C., Sara, F., Montagnino, G., Tarantino, A., Menni, S. and Piccino R.: Gingival hyperplasia by nifedipine. Report of a case. Acta Derm. Venereol. (Stockh) **65**: 362-365, 1985.
 - 13) Rucas R.M., Howell, L.P. and Wall, B.A.: Nifedipine-induced gingival hyperplasia. J. Periodontol. **56**: 211-215, 1985.
 - 14) Van der Wall, E.E., Tuinzing, D.B. and Hes, J.: Gingival hyperplasia induced by nifedipine, an arterial vasodilating drug. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. **60**: 38-40, 1985.
 - 15) Jones, C. M.: Gingival hyperplasia associated with nifedipine. Br. Dent. J. **160**(12): 416-417, 1986.
 - 16) Shaftic, A.A., Widdup, L.L., Abate, M.A. and Jacknowitz, A.I.: Nifedipine-induced gingival hyperplasia. Drug Intell. Clin. Pharm. **20**: 602-605, 1986.
 - 17) 永田俊彦, 石田 浩, 益田忠幸, 加川公也, 浜崎章弘, 幸田直彦, 江渕有三, 若野洋一, 本田和子, 秋山良文, 中条信義, 小守 昭: ニフェジピン服用患者の歯肉所見, 日歯周誌 **27**: 224-233, 1985.
 - 18) 清水良一: ニフェジピン歯肉肥大症の3例, 第38回近畿北陸地区歯科医学大会論文集, 1986, pp. 27-30.
 - 19) 浅野 智, 安川和夫, 吉澤信夫: Nifedipine による歯肉肥厚例について, 第31回日本口腔外科学会総会予稿集, 1986, pp. 256.
 - 20) Pincus, J. H. and Hsiano, K.: Phenytoin inhibits both synaptosomal ⁴⁵Ca uptake and efflux. Exp Neurol. **74**: 293-298, 1981.
 - 21) 永野聖司, 小川恒明, 福山昭一, 西村敏郎, 白取雄, 宇賀田茂彦, 清水慶一, 稲葉昌久, 関根富佐夫, 高山公吉: 高血圧を合併した糖尿病患者に対する塩酸ニカルジピンの降圧効果とインスリン分泌に及ぼす影響, 基礎と臨床 **19**(10): 5309-5313, 1985.
 - 22) Rateitschak-Pluss, E.M., Hefti, A., Lortscher, R. and Thiel, G.: Initial obserbation that cyclosporin-A induces gingival enlargement in man. J. Clin. Periodontol. **10**: 237-246, 1983.
 - 23) Elattar, T.M.A. and Hugoson, A.: The in vitro conversion of female sex steroid, oestrone, in normal and inflamed human gingiva. Archs. Oral Biol. **19**: 425-429, 1974.
 - 24) Vittek, J., Hernandez, M.R., Wenk, E.J.,

Rappaport, S.C. and Southren, A.L.: Specific estrogen receptors in human gingiva. J. Clini-

cal Endocrinology and Metabolism. **54**(3): 608-612, 1982.